

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 230

Du syndrome secondaire malin de la Diphtérie

(avec 10 observations inédites)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 Juin 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL FEIGE

Né à La Motte-Servolex (Savoie), le 2 septembre 1894



LYON

IMPRIMERIE EXPRESS

46, rue de la Charité, 46

—
1921

**Du syndrome secondaire malin
de la Diphtérie**

(avec 10 observations inédites)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. LEPINE..... Doyen.
ROQUE..... Assesseur.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.....	X
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires.....	WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	LANNOIS
Chimie biologique	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutique générales.....	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	Etienne MARTIN
Pathologie externe.....	COURMONT (P.)
Propédeutique de gynécologie.....	PIC
Chimie minérale	FLORENCE (A.)
Accouchements	VALLAS
Urologie	CONDAMIN
	BARRAL
	COMMANDEUR
	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Embryologie	HOVELACQUE
Anatomie topographique.....	PATEL
Botanique	BRETIN
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
BRETIN	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
LERICHE	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
THEVENOT (Léon)	PIERY	FLORENCE (G.)	BONNET
TAVERNIER	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des
CADE	DUROUX	CORDIER	fonctions.
GARIN			

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. MOURIQUAND, Président; M. THEVENOT Lucien, Assesseur.
MM. PIERY et CORDIER, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 230

Du syndrome secondaire malin de la Diphtérie

(avec 10 observations inédites)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 Juin 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE



PAR

PAUL FEIGE

Né à La Motte-Servolex (Savoie), le 2 septembre 1894



LYON

IMPRIMERIE EXPRESS

46, rue de la Charité, 46

—
1921

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En faible témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnaissance
pour les sacrifices qu'ils se sont im-
posés pour moi.

A MON FRÈRE ET A SON FILS ROBERT

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

Chevalier de la Légion d'honneur

Qui m'a accueilli de façon si bienveillante et m'a fait le grand honneur de me donner le sujet de cette thèse et d'en accepter la présidence.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

Chevalier de la Légion d'honneur

A qui je dois tous mes remerciements pour le remarquable enseignement clinique qu'il m'a donné pendant mon stage dans son service.

A MES JUGES

A TOUS MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE LYON

INTRODUCTION

Pendant notre stage au service des Diphtériques de l'hôpital de la Charité à Lyon, il nous a été donné de rencontrer quelques cas de diphtérie où la mort survenait après la disparition des fausses membranes ; dans plusieurs de ces cas elle est survenue pendant la convalescence, alors que nous croyions la partie gagnée.

Il nous a été permis, grâce à l'obligeance de M. le professeur Mouriquand, de compiler toutes les observations de diphtérie recueillies dans le service pendant les années 1919, 1920 et les quatre premiers mois de 1921 (nous ne pouvons malheureusement faire état des années de guerre, les observations étant absentes ou incomplètes, malgré le dévouement d'un personnel insuffisant). Nous relevons ainsi 10 observations sur 729 cas de diphtérie, assez nettement superposables et qui correspondent bien à la description du « *syndrome secondaire de la diphtérie maligne* » faite par Marfan dans ses leçons cliniques.

C'est l'étude de ces dix cas qui fera l'objet de notre thèse inaugurale. De plus, nous rechercherons dans la littérature médicale les travaux se rapportant à cette question.

Nous aurons fait œuvre utile, croyons-nous, si nous avons pu dépister les quelques signes qui permettront dans certains cas de prévoir la mort tardive, en indiquant les moyens à employer pour essayer de la combattre.

Car rien n'est plus décevant pour le médecin, plus atroce pour l'entourage, que de voir mourir un malade en apparence guéri, comme c'est le cas pour les enfants dont la gorge est nettoyée des fausses membranes et qui meurent au moment où l'alarme est calmée, où l'on revient à l'espérance.

Nous remercions particulièrement M. le professeur Mouriquand, médecin de la Charité, de l'extrême obligeance avec laquelle il a bien voulu nous communiquer quelques-unes de ses idées personnelles et nous confier le manuscrit de ses observations inédites.

Tous nos remerciements aussi au docteur Paul Durand, chef du service des Sérums à l'Institut bactériologique de Lyon, qui a bien voulu nous faire part de ses travaux.

HISTORIQUE

La description du syndrome secondaire malin de la diphtérie et son étude clinique n'est pas ancienne ; on la doit surtout à Marfan qui la publie en 1905 dans ses leçons cliniques sur la Diphtérie.

Mais depuis longtemps déjà cette mort tardive au début de la convalescence, avait frappé les médecins, qui cherchèrent à l'expliquer, et l'on verra par la multiplicité des pathogénies successivement invoquées l'intérêt qu'elle suscita dans le monde médical.

Les premiers travaux relatifs à la mort tardive dans la diphtérie datent, d'après nos recherches, de 1842. Werner, de Linz (Autriche), dans la *Gazette des hôpitaux* de cette ville, publie l'observation d'un malade mort tardivement à la suite d'une angine diphtérique.

Puis, les observations se multiplient : Winckler, de Vienne (Autriche), en 1852, rapporte 3 cas semblables, Beau (*Gaz. des hôpitaux* 1858) relate la première observation française, Garnier (*Thèse de Paris* 1860), Beverley en 1872, citent des cas analogues. Tous ces auteurs attribuent la mort tardive à la *thrombose cardiaque*.

La théorie de la thrombose cardiaque fut longtemps

oubliée et ne reprend un regain d'actualité que vers 1900 avec Barbier et Marfan.

Nous arrivons à la théorie de l'*Endocardite diphtérique*, variété de la précédente, qui eut pour premier défenseur Bridjer en Angleterre (1864) et par la suite Bouchut et Labadie-Lagrave (1872), Parrot (1874) en France.

On chercha alors dans les *lésions du myocarde* lui-même la cause des accidents. Parurent des mémoires nombreux : Leyden (1882), Regaud (1897), Aubertin et Babonneix (1901) entre autres.

La *théorie nerveuse* fut, elle aussi, invoquée, qui admet la paralysie cardiaque (Gübler 1861), la paralysie bulbaire (Duchenne de Boulogne), la paralysie des pneumogastriques (Landouzy, 1880), cardio-pulmonaire (Cadel de Gassicourt (1884), Barbier et Tollemer (1897), se basant sur la présence du bacille de Loeffler dans le bulbe et la protubérance, émettent l'hypothèse que les accidents nerveux dépendraient non pas exclusivement de la toxine mais de l'action directe du bacille lui-même, qui s'est disséminé dans l'organisme.

Puis, vinrent les *théories éclectiques* rattachant les accidents de la convalescence à la paralysie, à la myocardite, à la thrombose. On devient moins exclusif et, lorsqu'il s'agit de savoir la part qui revient à tel ou tel facteur, c'est là un problème dont la solution n'est possible que dans quelques cas particuliers en se basant sur la prédominance de tel symptôme.

Enfin Casses, dans sa *thèse* de Paris de 1910, sous l'impulsion de Babonneix et l'influence de Sergent qui vient de publier ses études sur l'insuffisance surrénale,

admet que seule l'*insuffisance surrénale* peut expliquer tous les symptômes de la diphtérie secondaire maligne. Nous verrons par la suite ce que l'on est en droit d'en penser.

L'on remarque, par la seule énumération d'une faible partie des travaux qui ont successivement vu le jour, l'intérêt qu'a suscité parmi les médecins la question de la mort tardive dans la diphtérie. Or, fait à signaler, depuis une dizaine d'années environ, la littérature médicale est presque muette à ce sujet et ce silence fait contraste avec le concert impressionnant qui se déroule dans la moitié du siècle dernier. Cherchons à en trouver la raison. L'on ne pourrait arguer que l'accord s'est réalisé et qu'une théorie a prévalu, puisque les auteurs les plus récents sont éclectiques. La cause paraît en être ailleurs : la découverte du sérum anti-diphtérique a fait baisser d'une façon considérable la mortalité dans la diphtérie en général, la mortalité tardive en particulier. La sérothérapie méthodique *et surtout précoce et à doses suffisantes* a fait que de plus en plus ces décès dus au syndrome secondaire malin deviennent rares. Néanmoins nous pouvons en relever 10 cas sur 729 diphtéries, de 1919 à 1921.

Mais ils sont encore trop nombreux ces cas exceptionnels. Quelques-uns sont certainement évitables.

Après la grande hécatombe que notre pays vient de subir, nous serions récompensés au delà de nos espérances si notre modeste travail pouvait, en incitant les médecins à la pratique d'une *sérothérapie précoce et intense*, préserver d'un sort fatal la vie d'un seul petit Français.

ÉTUDE CLINIQUE

Avant d'entrer de plein pied dans notre sujet, nous allons tâcher de le situer parmi les autres formes cliniques.

Les classifications abondent : Francotte, dans son traité, adoptant les classifications de Sanné-Lorrain, Lépine, admet 3 formes (bénigne, infectieuse, et maligne d'emblée) ; Sevestre et Martin décrivent une classification qui est admise à peu près par tout le monde et qui comprend 4 formes cliniques : insidieuse, toxique, associée ou strepto-diphthérique, compliquée. Nous ne nous attarderons pas à décrire ces diverses formes car, pour notre part, nous pensons avec Marfan que l'on peut décrire plus simplement deux sortes d'angine diphthérique : une forme commune et une forme maligne, avec, entre les deux, des états intermédiaires conduisant de l'une à l'autre.

Dans les cas extrêmes, les deux formes présentent des différences cliniques considérables ; elles n'en ont pas moins un même caractère essentiel : la présence de la fausse membrane due au bacille de Lœffler.

La forme commune, guérissant le plus souvent, convenablement traitée par le sérum, est admise par tous.

Sous le nom de forme maligne, nous croyons pouvoir réunir les deux variétés d'angine maligne hypertoxique et d'angine maligne streptodiphtérique, car il ne nous semble pas que chacune d'elles ait des caractères tellement propres qu'il faille les différencier. Pour nous, il n'y a, au point de vue purement clinique, qu'une angine diphtérique maligne.

En ce qui concerne l'évolution, Marfan distingue trois variétés d'angine maligne :

1° *L'extension de l'angine maligne à l'arbre respiratoire*, qui tue en moins de 3 jours. Elle comprend environ 20 0/0 des cas d'angines malignes.

2° *La forme hémorragique* (20 0/0 des cas), aussi grave que la précédente mais à évolution un peu moins rapide.

3° *La forme lente*, qui nous intéresse spécialement. Elle compte 60 0/0 des cas d'angine maligne. Beaucoup de ces cas guérissent après avoir présenté des paralysies tardives, de l'albuminurie persistante. Mais il en est d'autres, par contre, exceptionnels heureusement, qui n'ont pas la même évolution.

Sous l'influence des injections de sérum faites à doses élevées, la gorge se déterge, mais très lentement. La muqueuse sous-jacente est ulcérée et saignante, mais elle se nettoie et se cicatrise. La tuméfaction ganglionnaire diminue, la température devient normale. Le malade semble marcher vers la convalescence et un médecin peu accoutumé à observer les cas de ce genre pourrait être tenté de croire à une guérison imminente. La chute des fausses membranes n'est pas un signe que tout danger est écarté. Car la mort peut survenir alors,

subitement quelquefois, à la suite d'une fatigue provoquée par le transport du malade, d'un traumatisme absolument inoffensif et insignifiant par lui-même, une tentative de gavage, une irrigation antiseptique ou un badigeonnage de la gorge. « L'angine pseudo-membraneuse, a dit Cadet de Gassicourt, n'est qu'un miroir infidèle et trompeur de la maladie. »

La mort sera précédée d'une série de phénomènes que Marfan a appelés « Syndrome secondaire de la Diphthérie maligne ». Ces symptômes pourront se suivre dans un ordre régulier, avec un enchaînement remarquable; mais parfois aussi ils pourront apparaître isolément.

Reconnus suffisamment vite, ils pourront nous permettre de prédire la mort à bref délai.

Ce sont ces symptômes que nous allons maintenant étudier en détail.

Syndrome secondaire malin

Nous lui décrirons d'abord une première phase, que Marfan appelle **phase angineuse**. Elle est commune à toutes les angines malignes à forme lente, guérissant ou non. On constate :

« Une angine à fausses membranes, étendues, confluentes, épaisses, grisâtres ou brunâtres, souvent félicides, avec tuméfaction des parties sous-jacentes; une adénopathie sous-maxillaire caractérisée par le degré considérable de l'œdème du tissu cellulaire qui enveloppe le ganglion. Cet œdème fusionne les glandes, ne permet pas de les isoler les unes des autres et donne,

lorsqu'il est très marqué, l'aspect du cou proconsulaire. » (Saint-Germain.) « La température est peu élevée. Le pouls est faible. Les malades conservent leur connaissance, mais sont souvent prostrés, anéantis; ils restent immobiles, sauf à certains moments où ils s'agitent et offrent des signes visibles d'angoisse. Ils ne manifestent souvent aucun désir de manger et même de boire. Leurs traits sont tirés, les yeux cernés, le teint est pâle. L'albuminurie ne manque presque jamais, mais est très variable dans son taux. » (Marfan.)

Sous l'influence du sérum, la gorge se nettoie lentement, bien plus lentement que dans l'angine diphthérique commune. Cependant du 4^e au 6^e jour, le pharynx est à peu près détergé et l'adénopathie a beaucoup diminué. On croit au début de la convalescence, la guérison semble imminente ; c'est le mieux trompeur, l'accalmie traîtresse masquant la deuxième phase de la maladie.

Dans certains cas, par contre, la phase angineuse n'est pas caractéristique de l'angine maligne, l'on croirait plutôt à une angine diphthérique commune où l'on constate des fausses membranes non grisâtres, une adénopathie cervicale de moyenne intensité et, malgré ces signes cliniques de bénignité, on assiste à l'éclosion d'un syndrome secondaire malin.

Syndrome secondaire malin proprement dit

Des symptômes survivent à la disparition des fausses membranes ou apparaissent brusquement, qui permettent de prévoir une issue fatale. Ces accidents graves

sont caractérisés par de la paralysie précoce du voile du palais, une albuminurie notable, la faiblesse du poulx, arythmie, hypotension artérielle, l'hypertrophie du foie, la dilatation du cœur, enfin le vomissement qui annonce l'imminence de la mort.

Quelques symptômes plus légers doivent être recherchés avec attention, car ils précèdent toujours ces grands accidents : ce sont la pâleur de la face, l'abattement, l'anorexie et la tachycardie ou plus rarement la bradycardie.

1° Etat général du malade.

L'observateur est tout d'abord frappé, dans ces pseudo-convalescences, par la pâleur persistante et croissante du malade, pâleur rappelant la couleur de la cire vierge, suivant l'expression de Gulaf, pâleur blafarde du mourant (Rabot et Philippe) ou teinte plombée de la face, les yeux étant cernés et ternes. Les lèvres sont pincées et violettes. Les extrémités sont souvent froides et cyanosées.

L'asthénie est profonde ; l'enfant est presque toujours dans un état d'apathie presque léthargique, de torpeur considérable ; il reste des heures entières immobile dans son lit, sans changer de position, il est triste et abattu. Il ne se plaint d'aucune sensation anormale, ne demande que rarement à boire et à manger, ne s'intéresse plus à rien, même à ses jeux préférés (Marfan).

Dans certains cas, par contre, on peut remarquer une sensation d'angoisse précordiale effroyable comme dans notre observation X, une dyspnée violente « sine

materia » (Observ. VII), la respiration pénible, irrégulière, présentant quelquefois du Cheyne-Stokes. Cet état se traduit par une agitation intense et le petit malade, qui a conservé sa connaissance jusqu'au bout, meurt brusquement sans un cri.

2^o Examen du sang.

Il n'a pas été fait au cours des observations que nous publions ici. D'après Quinquaud-Talamon, le nombre des hématies est diminué de moitié, ainsi que la quantité d'hémoglobine ; ce qui expliquerait bien la pâleur, l'inloxication intense et l'anémie.

Besredka (Ann. Inst. Pasteur 1898) a constaté que, si on suit les variations du rapport entre le nombre des leucocytes mononucléaires et celui des polynucléaires, le malade peut être considéré comme perdu lorsque le chiffre des polynucléaires est tombé au-dessous de 50 pour cent.

Ces résultats seraient d'ailleurs modifiés, ainsi qu'il résulte d'un travail récent de Paris, par les injections de sérum.

3^o Paralysie précoce du voile du palais.

Elle n'est pas la règle. Elle existe 6 fois dans nos 10 observations, encore 2 fois est-elle à peine ébauchée par une voix un peu nasonnée. Sur 32 observations, que nous avons relevées dans la littérature médicale, elle n'est signalée que 11 fois. Elle survient en général du 5^e au 15^e jour de la maladie. A peine ébauchée, elle peut être le signe précurseur de la mort. Plus souvent, elle est le prélude d'accidents redoutables. Marfan et

Deguy ont constaté que plus la paralysie est précoce, plus le pronostic est sombre. Pour Sevestre, au contraire, lorsqu'elle survient de bonne heure, la paralysie est bénigne et limitée. L'examen de nos observations ne nous permet pas de conclure; en effet, dans plusieurs cas elle fut précoce (3^e jour dans l'observ. IV, mort au 13^e jour); dans d'autres cas, au contraire, elle n'apparut que la veille de la mort (Observ. V et X).

Le malade avale de travers, les liquides, surtout, refluant par le nez et pénètrent dans le larynx amenant des quintes de toux plus ou moins violentes. Puis les troubles de la parole apparaissent, avec voix nasonnée, articulation des mots difficile, lenteur de la prononciation. A l'examen, le voile est flasque et inerte; la luette traîne sur la base de la langue; l'abolition du réflexe laryngé est complète, l'anesthésie est absolue.

Sanné a décrit des cas de mort subite « par akinésie des muscles inspiratoires intrinsèques » et suffocation immédiate.

4^o Troubles digestifs. Vomissements.

Trousseau, dans ses leçons cliniques de l'Hôtel-Dieu, Sanné, Cadet de Gassicourt avaient déjà signalé ces accidents. Plus récemment, Marfan, Sevestre et Martin en ont fait l'objet de plusieurs travaux. Survenant sans raison apparente au cours de la convalescence et surtout coïncidant avec des troubles cardiaques, ils indiquent un dénouement fatal à brève échéance.

Leur début est insidieux. La phase angineuse étant terminée, la gorge étant détergée, on note simplement de l'anorexie. Le malade éprouve un dégoût extrême

pour toute absorption. C'est à grand'peine que l'on parvient à lui faire prendre un peu de lait. Mais ce sont les vomissements qui constituent le fait dominant de ce syndrome gastro-intestinal. Ils apparaissent dès le début de la convalescence, peu après l'anorexie, de 1 à 5 jours avant la mort. Ils ont pour caractères de se produire sans effort, en fusée ; ce sont presque de simples régurgitations : on leur a donné le nom de vomissements cérébraux, tellement ils sont faciles, intenses, répétés, incessants. Habituellement ce sont des vomissements alimentaires, survenant immédiatement après la prise des aliments, sans que la digestion soit commencée, rarement bilieux ou hémorragiques. Ils persistent jusqu'à la mort (*Thèse de Boutin, Paris 1903. Des vomissements dans la diphtérie*).

Ils sont presque la règle, ne manquant qu'une fois dans nos observations, mais ils furent remplacés par des crises convulsives.

Dans certains cas, le vomissement ne survient qu'une seule fois, mais coexistant avec la pâleur et les troubles cardiaques, il annonce la mort imminente. 6 fois sur les 9 cas où nous les avons observés, ils apparurent la veille ou le jour même du décès.

Ils sont quelquefois accompagnés de douleurs abdominales intenses, « douleurs rappelant les coliques hépatiques, néphrétiques, non localisées sur tel ou tel organe. Elles semblent vives au niveau de la région épigastrique et rayonnent vers le foie et les hypocondres » (Gulat).

Une constipation opiniâtre est fréquente, la diarrhée est plus rare (1 fois sur 10 observations).

Gulat et Suss ont signalé ces divers symptômes gastro-intestinaux comme un signe constant et précoce de paralysie du pneumogastrique. S'associant fréquemment aux troubles cardiaques, ils constituent le syndrome cardio-gastrique qui peut revêtir quelques formes spéciales : formes gastrique, gastro-pulmonaire, gastro-cardio-pulmonaire (Cadet de Gassicourt) se terminant toujours par la mort.

5° Hypertrophie du foie.

Ce symptôme, signalé seulement par Marfan, qui n'insiste d'ailleurs pas sur sa valeur et qu'il ne considère pas comme un signe capital, est délaissé ou à peine cité par les divers auteurs. Nous pensons, au contraire, que l'augmentation du volume du foie, lorsqu'elle s'accompagne du vomissement où le précède, constitue un des symptômes cardinaux du syndrome secondaire malin, bien plus important, à notre avis, que la paralysie du voile ou le taux de l'albumine.

Sa constatation est des plus faciles, d'autant que cette hypertrophie est presque toujours considérable. Ce n'est pas une trouvaille d'autopsie puisque, cliniquement, il nous a été permis de la percevoir 8 fois sur nos 10 observations. En général, on constate l'hépatomégalie, lorsque les signes de défaillance cardiaque apparaissent, c'est-à-dire du 8^e au 10^e jour de la maladie. Cette hypertrophie a pour caractère d'augmenter d'heure en heure, la zone de matité hépatique s'étendant à mesure que l'on approche du terme fatal. Elle est considérable, disons-nous ; en effet, que l'on en juge par quelques-unes des observations que nous publions ici : la matité re-

monte jusqu'au Ve espace, le bord inférieur de l'organe étant perçu sur une ligne allant de l'ombilic à l'épine iliaque antéro-supérieure (Observation VIII); l'organe dépasse le rebord costal de quatre travers de doigt et l'autopsie donne un foie de 1200 gr. chez un enfant de 8 ans (Observat. IX); le foie pèse 2265 gr. chez un homme de 31 ans (Observat. V).

6° Troubles circulatoires.

Chez l'enfant, on n'est le plus souvent averti de l'**altération du cœur** que par l'examen du pouls: la myocardite évolue chez lui d'une façon latente.

Quelquefois on note une hypertrophie cardiaque évidente: la pointe est nettement déviée en dehors du mamelon (Observ. VIII) sans que les bruits du cœur soient modifiés.

Dans certains cas, on constate des troubles plus prononcés; à la palpation la main ne perçoit qu'une légère ondulation de la paroi (tremblement de Lancisi) comme dans notre observation X, ou, de loin en loin, quelques chocs irréguliers. La pointe, lorsqu'elle est perçue, est abaissée et déviée en dehors et la percussion peut révéler une dilatation aiguë des cavités du cœur (Lees), coïncidant avec une augmentation du volume du foie (Marfan). A ce moment on est en général vers le 10^e jour de la maladie.

A l'auscultation, on trouve de l'arythmie, des faux pas, les bruits sont sourds et voilés (Meigs). Lorsque la parésie cardiaque s'accompagne d'albuminurie, le travail du cœur est rendu plus difficile: on a un rythme à 3 temps (4 fois sur 10 observations), à bruit surajouté

très avancé dans la diastole, à rythme digitalique ; on peut entendre un souffle systolique doux à la pointe, dû à la dilatation ventriculaire plutôt qu'à des altérations valvulaires (Rabot et Philippe).

Souvent aussi, le rythme cardiaque a une tendance à l'embryocardie ; nous relevons 3 fois un rythme fœtal.

Mais lorsque pareil tableau n'est pas rencontré, lorsque l'arythmie, ou le bruit de galop ou les extra-systoles sont absents, **l'état du pouls** prend alors une importance particulière. On a signalé diverses modifications qui, toutes, n'ont pas la même valeur.

L'accélération du pouls. — Les différents auteurs admettent que la tachycardie est à peu près la règle et que la fréquence du pouls est en rapport avec le degré de l'intoxication diphtérique. L'étude de nos observations ne nous permet pas de souscrire entièrement à cette manière de voir, car comment expliquer la mort lorsque l'on constate de la bradycardie ? Il y a quand même dans ces cas une intoxication intense. De plus, nous n'enregistrons une accélération notable du pouls (de 124 à 152 pulsations) que 5 fois sur 10. Evidemment ce signe, lorsqu'il est net, conserve toute sa valeur et Butruille (*Thèse de Lille 1906*) croit qu'il y a une telle valeur séméiologique que la persistance du pouls accéléré après le traitement sérothérapique est un des meilleurs caractères des formes graves. De même, dans le cours d'une diphtérie convenablement traitée et après une période de quelques jours, pendant lesquels le pouls avait repris ses caractères à peu près normaux, la réapparition de la tachycardie sans qu'il y ait élévation

concomitante de la température est un signe indiscutable d'un retour offensif de la maladie.

Barbier dit « qu'un des premiers signes des accidents bulbaires est souvent une accélération plus grande du pouls qui remonte à 160 et au-dessus ».

Marfan arrive à une conclusion analogue. Il a constaté que, à partir de 140 pulsations, le pronostic devient très grave : on doit redouter une complication. Il faut, à ce point de vue, distinguer les diphtéries traitées et celles qui ne le sont pas ; avant l'emploi du sérum, les auteurs avaient plus souvent l'occasion de noter une fréquence insolite du pouls. Beverley en 1872 cite un cas où le nombre des pulsations a été de 184. Actuellement, pareil chiffre n'est plus atteint et, si la tachycardie était un fait presque constant dans la diphtérie non traitée, elle devient plus inquiétante si elle persiste ou réapparaît après l'emploi du sérum. Et lorsqu'elle dépasse une certaine limite, (140 pulsations d'après Marfan, 150 pour Melville-Hibbard), elle assombrit considérablement le pronostic.

Le ralentissement du pouls. — Il serait au contraire une rareté, d'après les auteurs. Pourtant, sur 10 cas, nous notons 4 fois de la bradycardie. Si l'accord est absolu pour déclarer qu'une tachycardie dépassant 140 pulsations est extrêmement grave, il n'en est pas de même au sujet de la bradycardie. Pour Barbier, Comby, le pouls lent de la convalescence n'a pas de valeur pronostique, il serait plutôt d'un bon augure. Pour Henry, Sanné, Sevestre, Aubertin et Martin, par contre, le ralentissement du pouls a une signification fâcheuse.

Nous pensons plus simplement que le symptôme bra-

dycardie ou tachycardie pris isolément n'a pas une valeur considérable, qu'il peut témoigner de l'intoxication de l'organisme, de la fixation de la toxine sur des centres modérateurs ou excitateurs, mais que lorsqu'il est associé à d'autres symptômes graves entrant dans le cadre du syndrome secondaire malin, il contribue à faire porter le pronostic fatal.

Faiblesse du pouls. — Avec l'accélération ou le ralentissement et plus qu'eux encore, la faiblesse du pouls est la résultante d'une intoxication grave atteignant la vigueur, la contractilité du muscle cardiaque.

Le pouls est alors remarquable par sa faiblesse ; il est petit, misérable, comme vide, entrecoupé d'intermittences parfois très longues ou présentant des alternatives de ralentissement et d'accélération. Parfois même, comme dans l'observation X, il est incomptable, imperceptible à la radiale.

Tension artérielle. — Friedmann (1893) a mesuré avec précision la tension artérielle et il conclut que lorsque la pression sanguine tombe à 60-65 mm. chez les enfants, le pronostic est toujours fatal. Le pouls est mou et dépressible. L'hypotension est telle qu'il faut rechercher les pulsations sur les gros troncs artériels.

Gallavardin, dans son ouvrage sur la tension artérielle en clinique, 1920, p. 619, écrit : « La statistique la plus étendue (portant sur 179 cas de diphtérie) appartient à Rolleston (1911) ; dans un tiers des cas, la tension se montra un peu au-dessous de la normale et la chute était proportionnée à la gravité de la maladie. Les paralysies généralisées s'accompagnent en général d'une baisse de la tension, alors que les paralysies limi-

tées sont sans influence notable. Cobliner (1912) a noté dans les diphtéries graves, des chutes de pression précédant l'apparition des complications cardiaques ; Hill (1913) arrive aux mêmes conclusions.

Voyons si l'examen de nos 10 observations nous permet de conclure. La tension artérielle a été prise dans 5 cas seulement, avec le sphygmomanomètre de Pachon.

L'observation V, qui a trait à un homme de 31 ans, est la plus instructive. La tension qui était de 17/9 à l'entrée, est tombée à 8,5/5 la veille de la mort, le pouls étant à 90 ; les observations II, III et IV donnent des tensions à peu près normales chez des enfants (12,5/8,5, 11,5/8, 11,5/8), bien que dans un cas le nombre des pulsations ne fut que de 40 ; l'observation X nous montre une tension maxima de 8,5 la veille du décès et de 7,5 quelques heures avant la mort.

En résumé, 2 fois sur 5 nous notons une hypotension artérielle très marquée ; dans les 3 autres cas, la tension reste normale. Le nombre de pulsations ne paraît pas influencer sur le chiffre de la tension.

Nous dirons donc, en accord ainsi avec le principe de pathologie générale disant qu'un fait négatif ne prouve rien, que la constatation d'une hypotension très accusée peut faire prévoir l'issue fatale, celle d'une tension normale ne permettant pas de conclure.

7° Troubles urinaires.

Il est à remarquer que le rein garde une intégrité relative dans la diphtérie, qui est une affection pourtant très toxique, tandis qu'il est lésé bien plus facile-

ment dans la scarlatine. Constatons simplement ce fait, sans chercher à l'expliquer.

On a successivement décrit dans la diphtérie la diminution de la quantité des urines, l'anurie et l'albuminurie.

La présence de l'albumine dans l'urine des diphtériques est un fait tellement courant que nous ne pouvons lui accorder une valeur dans le syndrome secondaire malin. Dans certains cas, les plus nombreux, l'albumine fait son apparition dès le début de la phase angineuse, dans d'autres, au contraire, l'albuminurie est notée seulement 2 jours avant l'issue fatale (Observation IX).

La précocité de son apparition, son intensité, sa persistance constituent de précieux éléments de pronostic d'après Sevestre et Marlin, Barbier (*Thèse* Paris 1888), Michaut (*Thèse* Paris 1900). Marfan pourtant écrit : « L'albuminurie ne manque presque jamais, mais son degré est très variable ; parfois les urines ne renferment que des traces d'albumine, même dans les formes mortelles, par contre, nous avons vu se terminer favorablement des cas où elle était très abondante (10 à 12 gr. par litre). »

Il est évident qu'une albuminurie massive, la cylindrurie, une grosse quantité de phosphates ammoniacaux-magnésiens (Observat. V), une oligurie persistante, voire même de l'anurie, doivent donner l'éveil ; mais on ne peut compter sur ces signes par trop variables et par trop inconstants pour avoir la notion nette du syndrome secondaire.

Nous venons d'étudier en détail tous les signes qui

peuvent permettre de redouter la mort tardive dans la convalescence de la diphtérie. D'après nos 10 observations, nous croyons pouvoir insister sur la triade symptomatique constatée dans la plupart des cas :

1° *Signes de défaillance cardiaque*, précédés du teint plombé, l'asthénie, la prostration.

2° *Hypertrophie du foie*.

3° *Vomissements*, signe précurseur de la mort.

L'**association** de ces symptômes annonce un pronostic fatal. Nous disons l'association, car un de ces symptômes constaté isolément ne permet pas de conclure. Ainsi, on pourra observer un ou plusieurs vomissements au moment des érythèmes fébriles tardifs : une hépatomégalie sans défaillance cardiaque, sans que, pour cela, le malade succombe. Il en est de même pour certains accidents cardiaques légers tels que ralentissement du pouls, parfois arythmie et palpitations qu'on observe dans la convalescence et qui coïncident avec une amélioration progressive de l'état général.

Nous allons résumer dans un tableau nos 10 observations, afin d'en tirer des chiffres qui seront instructifs :

Observations	Age	Sérothérapie	Signes cardiaques perçus	Foie perçu cliniquement	Vomissements	Mort
I	7 ans	le 4 ^e jour	le 14 ^e jour	perçu	le 14 ^e jour crises convulsives	le 15 ^e jour
II	3 —	4 ^e —	7 ^e —	non perçu	le 8 ^e jour	8 ^e —
III	3 —	4 ^e —	5 ^e —	perçu	11 ^e —	12 ^e —
IV	7 —	3 ^e —	8 ^e —	non perçu	8 ^e —	11 ^e —
V	31 —	6 ^e —	13 ^e —	perçu	15 ^e —	16 ^e —
VI	7 —	9 ^e —	9 ^e —	—	10 ^e —	10 ^e —
VII	3 —	10 ^e —	13 ^e —	—	14 ^e —	19 ^e —
VIII	6 —	4 ^e —	11 ^e —	—	11 ^e —	15 ^e —
IX	8 —	4 ^e —	7 ^e —	—	8 ^e —	9 ^e —
X	7 1/2	4 ^e —	12 ^e —	—	12 ^e —	13 ^e —

Au point de vue de *l'âge*, si nous exceptons l'observation V (31 ans), la moyenne est de 6 ans.

La *sérothérapie* a toujours été instituée tardivement (5^e jour en moyenne).

Le *cœur* a lâché en moyenne le 10^e jour (du 8^e au 10^e d'après Marfan).

Le *foie* a été perçu cliniquement hypertrophié 8 fois sur 10.

Le *vomissement* a lieu en moyenne le 12^e jour, 2 jours après la défaillance cardiaque.

La *mort* s'observe en moyenne le 13^e jour de la maladie, 1 jour après le vomissement.

ÉTIOLOGIE

Si l'étiologie de la mort tardive, due au syndrome secondaire malin de la diphtérie, commence à être élucidée, nous verrons plus loin que la pathogénie paraît encore des plus obscures.

Cherchons à étudier les différentes causes qui contribuent à l'établissement du syndrome secondaire. — Beaucoup relèvent de la diphtérie en général, de l'angine diphtérique maligne en particulier.

Voyons d'abord l'âge. La diphtérie sévit en général de 2 à 8 ans. Si nous ne tenons pas compte de l'observation V, dans laquelle le malade est âgé de 31 ans, nous remarquons que l'âge moyen est de 6 ans.

Bien que nous ayons 8 malades du sexe masculin sur 10 observations, nous ne pensons pas que le *sexe* doive entrer en ligne de compte.

Par contre, *il existe des épidémies d'angine diphtérique maligne*. Dans certains cas, ce sont des enfants d'une même école ; d'autres fois, ce sont des enfants de la même rue, ayant joué ensemble (cas des 2 jeunes J..., Observat. III et IV).

Le *milieu hospitalier* est surtout frappé, les milieux

sociaux élevés étant habituellement épargnés. Ce n'est cependant pas impossible et alors on peut affirmer que les angines diphtériques ont été graves parce que le traitement a été tardif.

Nous pensons que la *sérothérapie tardive* est une des causes principales du syndrome secondaire malin. D'ailleurs, en prenant la moyenne des 10 observations ci-jointes, nous constatons que la sérothérapie a été instituée le 5^e jour seulement. Souvent le malade est resté souffrant plusieurs jours, l'enfant a continué à sortir, à jouer, et ce n'est que lorsqu'il est sérieusement intoxiqué que le médecin est appelé et fait le diagnostic.

Dans d'autres cas, au contraire, le médecin est prévenu dès le début : le diagnostic de diphtérie est discutable et l'enfant ne reçoit pas de sérum ou bien en reçoit une dose insuffisante, 10 cc. par exemple. — 10 cc. sont notoirement insuffisants, nous dirons même qu'ils sont dangereux, car ils peuvent procurer une sécurité trompeuse ; on croit avoir institué un traitement sérieux, il n'en est rien. Pendant ce temps, la maladie évolue sournoisement, les fausses membranes s'accroissent et la toxine accomplit son œuvre ; de plus, s'ils n'agissent pas contre la toxine et par conséquent ne mettent pas à l'abri des accidents graves ultérieurs, ils suffisent pour provoquer les accidents sérieux, risque bien inutile pour un aussi piètre résultat.

Il faut accorder aussi une large part au *degré de résistance du malade*. C'est une notion trop courante pour que nous insistions ; il est bien certain qu'un organisme déjà débilité, un mauvais état général, la convalescence d'une maladie infectieuse, offrent un milieu par-

fait pour le développement intensif du bacille de Lœffler. Pourtant la plupart des malades que nous citons dans nos observations ne présentaient pas d'antécédents héréditaires, leur état général antérieur était très bon et ils possédaient une très bonne santé jusqu'au moment de la maladie qui devait les emporter. Alors on doit incriminer, il nous semble *un bacille de Lœffler à virulence exaltée amenant une hyperintoxication* de l'organisme atteint. Voilà la grande cause, croyons-nous, du syndrome secondaire malin. Elle n'exclut pas celle de la sérothérapie tardive, elle la complète, elle en est la conséquence dans la plupart des cas.

Point n'est besoin d'incriminer les associations microbiennes et surtout le streptocoque. La division de la diphtérie en forme hypertoxique et forme associée, en formes pure et streptodiphtérique ne semble pas exister lorsqu'il s'agit du syndrome secondaire malin. La gravité est due à la seule toxine diphtérique et il est probable que les bacilles de Lœffler sécrètent des toxines inégalement virulentes et dont l'organisme ressent d'autant plus les effets néfastes que le remède spécifique, le sérum, a été injecté plus tardivement.

D'ailleurs on constate fréquemment des angines diphtériques où existe l'association du Lœffler et du streptocoque, ce qui n'empêche pas d'assister à une évolution presque régulière ; on pourra noter des fausses membranes un peu grisâtres, une température un peu plus élevée, sans pour cela assister à l'éclosion d'un syndrome secondaire.

Dans d'autres cas, au contraire, on trouve du Lœffler pur, sans streptocoque et pourtant l'angine est maligne.

le syndrome secondaire apparaît avec son dénouement fatal. Ce n'est pas l'exception qui confirme la règle, car Marfan, dans 10 cas typiques d'angine maligne, n'a pu mettre en évidence une association que 4 fois. Bien mieux, dans nos 10 observations, nous ne constatons la présence du streptocoque qu'une seule fois.

Le streptocoque ne cause donc pas la malignité, qui plus tard engendrera le syndrome secondaire malin : il l'aggrave seulement et elle existe le plus souvent en dehors de lui. Certes, nous ne voulons pas nier l'importance du streptocoque ; mais son rôle se manifeste comme une infection surajoutée donnant elle aussi naissance à des phénomènes toxiques secondaires.

En résumé, nous pensons que le syndrome secondaire de la diphtérie maligne est dû à l'hyperintoxication de l'organisme ; hyperintoxication résultant d'un bacille de Lœffler à virulence exaltée, grâce le plus souvent à l'institution d'une sérothérapie insuffisante et trop tardive.

PATHOGÉNIE

ET

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La pathogénie de la mort due au syndrome secondaire malin de la diphtérie est loin d'être encore élucidée.

Il est entendu que la mort doit être attribuée à une hyperintoxication de tout l'organisme atteint ; mais comment agit la toxine, quelles lésions produit-elle, quels organes sont lésés de préférence, pourquoi dans certains cas le bacille lui-même se dissémine-t-il dans l'organisme ? Voilà autant de problèmes dont la solution n'est pas encore bien claire.

D'ailleurs, il n'y a qu'à remarquer la diversité des opinions, pour se rendre compte combien le problème est complexe.

Nous avons indiqué très brièvement, au début de notre travail, les nombreuses théories qui ont été tour à tour soutenues ; les auteurs qui se sont occupés de cette question, et ils sont en nombre imposant, ont successivement invoqué les lésions cardiaques : thrombose, myocardite, endocardite valvulaire ou apexienne ; les lésions nerveuses : paralysie des centres bulbaires, para-

lysie du pneumogastrique, du phrénique, et enfin les lésions des capsules surrénales.

L'examen anatomo-pathologique ne peut pas souvent donner la clef du problème pathogénique. Dans les observations que nous publions, où il fut possible de pratiquer l'autopsie, macroscopiquement tout au moins, les lésions ne correspondaient pas à l'intensité et à la netteté du syndrome clinique. Quant à l'examen histologique, il était soit négatif, soit faisait mention de lésions tellement diverses, qu'il est difficile de se faire une opinion grâce au microscope.

L'étude clinique, de son côté, ne peut résoudre le problème que bien rarement. Dans presque tous les cas, les quelques symptômes précurseurs de la mort sont calqués les uns sur les autres ; il est souvent impossible de distinguer les troubles causés par les lésions cardiaques de ceux causés par les altérations nerveuses.

En somme, si nous essayons de résumer les principaux symptômes généraux caractéristiques du syndrome secondaire malin, nous arrivons à la classification suivante :

1° *Troubles circulatoires* : hypotension artérielle, tachycardie ou bradycardie, dilatation du cœur, arythmie, pâleur, hypothermie, tendances au collapsus, à la syncope ; fréquence de la mort subite.

2° *Troubles nerveux* : abattement, prostration, asthénie, hoquet, convulsions, parfois même paralysies vraies.

3° *Troubles digestifs et hépatiques* : anorexie, vomissements incoercibles, quelquefois douleurs abdominales, diarrhée (Roux) ; hypertrophie du foie.

4° *Troubles urinaires* : oligurie, albuminurie.

Prenons successivement ces divers troubles, tâchons d'en trouver la cause et examinons les lésions qui en résultent.

1^o Troubles cardiaques.

Pour beaucoup d'auteurs, la plupart des symptômes qui caractérisent le syndrome secondaire malin peuvent être expliqués par l'existence de lésions cardiaques ou tout au moins de troubles fonctionnels du cœur.

La *myocardite* est la lésion la plus communément admise ; étudiée d'abord par Messler, puis par Leyden (1882), elle a fait l'objet de nombreux travaux anatomiques et expérimentaux ; certains auteurs ont constaté la prédominance des lésions interstitielles (Rabot et Philippe, Aubertin et Babonneix) ; d'autres, des lésions parenchymateuses (Marfan) ; pour d'autres encore, la myocardite est à la fois parenchymateuse et interstitielle (Huguenin) ; H. Vincent et Meyer ont même prouvé que la toxine diphtérique peut aussi porter son action sur les filets nerveux et les plaques motrices comme sur le muscle lui-même ; le premier a trouvé des lésions profondes de névrite ; de dégénérescence du plexus cardio-aortique, des altérations granuleuses des cellules du ganglion de Wrisberg, et pour lui la névrite du plexus cardiaque a une individualité propre et peut être responsable des phénomènes cardiaques.

La myocardite ayant évolué sourdement, ne s'est manifestée que par une thrombose cardiaque et un brusque arrêt du cœur.

Telles sont les idées classiques sur la myocardite. Malheureusement, lorsqu'on examine histologiquement

le cœur des sujets morts de la diphtérie secondaire maligne, on est tout surpris de constater, dans la majorité des cas, que ces altérations font défaut ou sont de nature discutable.

Il a été pratiqué 9 fois la nécropsie sur nos 10 observations, 8 fois sur 9, le myocarde était d'une consistance ferme et ne présentait nullement la teinte feuille morte caractéristique.

Lorsque l'on trouve quelques lésions telles que la disparition des stries sur quelques fibres, une infiltration leucocytaire discrète, des altérations parenchymateuses (Observat. IX), on peut toujours penser être en présence de phénomènes d'altération cadavérique. L'on est réduit alors à parler de troubles fonctionnels cardiaques, de parésie (*Thèse de Girard*), de modifications d'ordre circulatoire, etc..., autant de termes qui masquent notre ignorance et n'apportent aucune solution à ce problème complexe.

L'endocardite fut décrite dès 1872 par Bouchut et bien étudiée ensuite en 1905 par Marfan, Barbier et ses élèves qui décrivirent non pas une endocardite *valvulaire* comme Bouchut, mais une endocardite *apexienne*; l'endocarde présenterait à la pointe un état granuleux très prononcé et Deguy et Weil l'attribuent à la présence dans la circulation générale du « *diplococcus hemophilus perlucaidus* ». Dans notre observation V, nous remarquons à l'autopsie que l'endocarde est dépoli au-dessous de l'orifice aortique et au niveau de la mitrale, ce qui coïnciderait avec l'endocardite valvulaire décrite par Bouchut; nulle part il nous a été permis de cons-

tater les granulations de l'endocardite apexienne de Marfan.

La théorie endocarditique, pas plus que la précédente, ne peut donc prévaloir et lorsque, par hasard, elle se vérifie, elle ne permet pas d'exclure les autres.

La thrombose cardiaque est la théorie la plus ancienne: Winkler (1852), Beau (1858), Beverley (1872). Il faut reconnaître que parfois on rencontre des caillots dans les cavités. Nous les constatons 4 fois à l'autopsie dans nos observations, mais une fois seulement (Observ. V) nous avons affaire à un caillot blanc, adhérent, ayant une origine probablement vitale (on notait d'ailleurs en même temps un endocarde dépoli au niveau de la mitrale); les 3 autres fois, ce sont des caillots gelée de groseille non adhérents, par conséquent de formation post-mortem. Ils ne peuvent servir à expliquer les symptômes précédant la mort et se rencontrent, d'ailleurs, chez un grand nombre de sujets ayant succombé à des maladies très différentes. De plus, s'ils existaient du vivant du malade, il nous semble fort probable qu'ils donneraient naissance à des accidents emboliques que nous n'avons pas notés dans nos observations. Pourtant il existe dans la littérature médicale des cas d'embolie au cours de la convalescence de l'angine diphtérique maligne : infarctus pulmonaires multiples, embolie cérébrale, embolie de l'aorte abdominale (Marfan) et même gangrène embolique d'un membre inférieur consécutive à une angine diphtérique maligne (Aviragnet, *Arch. de méd. des enfants*, Mai 1912). Mais, nous le répétons, sur 10 cas, nous n'avons observé aucune complication de ce genre.

En somme, si toutes ces lésions cardiaques jouent un rôle important comme cause déterminante de la mort, il n'est pas légitime de considérer comme seule en jeu, soit la thrombose, soit la myocardite, soit l'endocardite. Quelquefois, l'une d'elles est constatée, d'autres fois plusieurs peuvent coexister et le plus souvent on n'en note aucune. D'ailleurs la clinique, l'anatomie pathologique et la bactériologie sont d'accord pour nous montrer que la plupart des grands organes sont touchés par la toxine ou même par le bacille qui s'est disséminé (*Thèse de Poty, Lyon 1920*).

II. Troubles nerveux.

Depuis longtemps déjà on a pensé à incriminer les lésions nerveuses. Pour les uns, ces altérations, d'ailleurs très mal définies, siègent au niveau du bulbe, pour les autres elles peuvent atteindre le pneumogastrique, pour d'autres encore, (Gulat et Suss), le phrénique.

Seulement les données anatomo-pathologiques sont très vagues et les recherches très délicates. Macroscopiquement on peut trouver de l'hyperhémie (Marfan) ou de l'œdème de la substance corticale (Observat. VII).

Les lésions bulbaires expliqueraient le ralentissement du pouls et de la respiration et les vomissements expériences de Enriquez et Hallion sur le chien, 1894), celles du pneumogastrique les palpitations, la dyspnée sine-materia, la cyanose, le refroidissement des extrémités, l'asphyxie.

Poty, dans sa *thèse* de Lyon 1920, a trouvé fréquemment (65 0/0) le bacille diphtérique virulent dans les

viscères et dans le sang du cœur (15 0/0) à l'autopsie de 20 malades morts de diphtérie, dont quelques cas de syndrome secondaire. Il constate qu'après les poumons et les ganglions trachéo-bronchiques, ce sont la protubérance (47 0/0) et le bulbe (30 0/0) qui donnent le plus de cultures positives. « Sans vouloir préjuger de l'importance pathologique que peut avoir la dissémination du bacille de Lœffler dans les organes, il faut admettre que ce bacille reste beaucoup moins souvent cantonné au niveau de la lésion locale qu'il n'est classiquement admis et qu'à côté de l'action prépondérante de la toxine, il est permis d'envisager l'hypothèse de l'action propre de ce bacille » (Poty). Or, dans nos dernières observations (IX et X) où ces cultures post-mortem ont été pratiquées, il a été permis de constater la présence du Lœffler chaque fois dans le bulbe.

D'ailleurs Barbier et Tollemer en 1897 avaient déjà fait pareille constatation. Le bacille de Lœffler lorsqu'il se dissémine aurait donc une électivité spéciale pour la substance nerveuse : le bulbe, la protubérance, le nerf olfactif et les nerfs bulbaires en particulier, tandis qu'il se rencontre plus rarement au niveau du chiasma, des nerfs optiques, des autres nerfs crâniens et les hémisphères (P. Durand).

Donc en plus de l'action de la toxine propre qui diffuse dans l'organisme, on peut soupçonner que l'action du bacille lui-même vienne encore augmenter les troubles généraux et surtout les troubles nerveux. D'ailleurs Rist tout récemment, reprenant les recherches de Barbier et Tollemer, dit que les troubles nerveux doivent être attribués à une endotoxine adhérente aux bacilles.

troubles qui pourraient être influencés favorablement par un sérum anti-endotoxique. Aussi, le docteur Paul Durand, chef du service des sérums à l'Institut bactériologique de Lyon, a-t-il essayé dernièrement la valeur thérapeutique d'un sérum à la fois antitoxique (comme le sérum de l'Institut Pasteur de Paris ou celui de l'Institut bactériologique de Lyon) et antimicrobien. Ce sérum antitoxique et antimicrobien fut d'abord monovalent, puis polyvalent, c'est-à-dire qu'il était un mélange de sérums correspondant tous à la toxine et chacun à un microbe appartenant à différents types de Loeffler (1). Dans un travail méticuleux et tout à fait impartial (*Thèse Lyon 1921*), Durand arrive à la conclusion suivante :

L'emploi du sérum antitoxique et antimicrobien et polyvalent a fait baisser la mortalité de plus de 3 0/0.

Il est à remarquer que des raisons matérielles ont empêché l'emploi d'un sérum « omnivalent », il correspond à 4 types de bacille, un 5^e type et des bacilles atypiques n'y figurent pas. Quoique incomplet, il constitue une arme thérapeutique plus efficace que le sérum antitoxique ordinaire. Il diminue d'ailleurs les paralysies encore plus que la mortalité; les troubles cardiaques sont aussi sensiblement prévenus.

Ces diverses données seraient donc bien en faveur de l'hypothèse de l'action endotoxique des bacilles s'étant disséminés dans l'organisme et surtout au niveau du bulbe et de la protubérance.

(1) Les recherches du docteur Durand ont permis de différencier par l'agglutination plusieurs types parmi les bacilles diphtériques vrais, bacilles qui tous donnent la même toxine soluble.

Malgré tout, quoique la théorie nerveuse paraisse, à notre avis, présenter une base plus solide que la théorie cardiaque, bien qu'elle soit séduisante, cadre avec des faits scientifiques récents et satisfasse l'esprit, l'on n'a pas le droit d'être exclusif ; il est impossible de vouloir expliquer la pathogénie de tous les cas par un même mécanisme.

III. Troubles digestifs et hépatiques.

L'anorexie, les vomissements incoercibles font partie du syndrome cardio-gastrique. Ils relèvent probablement de lésions nerveuses du phrénique, du bulbe ou du pneumogastrique et nous avons vu, à propos des troubles nerveux, la part qui semble revenir à chacun d'eux.

Le foie, lui, est toujours hypertrophié, mais *il ne présente nullement l'aspect muscade du foie cardiaque*. A la coupe, il présente souvent un état gras, il est congestionné et laisse parfois échapper une grande quantité de sang. A l'examen microscopique on constate des lésions fréquentes, souvent profondes que P. Girard a bien décrites (*Le foie diphtérique. Thèse Paris 1902*) :

infiltration leucocytaire des espaces portes et des fissures de Kiernan avec tuméfaction des cellules conjonctives ; congestion intra et périvasculaire, hyperleucocytose intracellulaire, assez rarement endo et périvascularite ; dislocation des travées hépatiques, altérations dégénératives des cellules. »

Il est donc profondément lésé par la toxine diphtérique et parfois par le bacille lui-même (10 0/0 des cas, Poty). Il semble jouer son rôle antitoxique d'une façon

intense, puis succombant à la tâche et n'exerçant plus son rôle de barrière contre l'invasion, laisse diffuser la toxine dans l'organisme.

IV. Troubles urinaires.

Le barrage hépatique ayant été forcé, le filtre rénal à son tour va subir les assauts de l'agresseur. A l'autopsie on voit fréquemment la substance corticale présenter une couleur blanche, les pyramides sont congestionnées et au microscope on constate une altération profonde de l'épithélium des tubes urinifères, les cellules sont tuméfiées et au niveau des glomérules on peut remarquer des lésions inflammatoires très nettes (Observ. VI).

V. Troubles des glandes surrénales.

Casses, dans sa *thèse* de Paris 1910, inspirée par Babonneix sous l'influence de Sergent, constatant que le syndrome d'insuffisance surrénale et que le syndrome secondaire de la diphtérie maligne sont superposables, admet que la pathogénie est univoque. Hutinel émet la même idée, tout en accordant en outre un rôle à l'hypophyse et aux autres glandes endocrines.

Or, dans toutes nos observations nous ne relevons à l'autopsie pas la moindre hémorragie des surrénales et l'examen microscopique ne décèle aucune lésion caractéristique. De plus, les injections d'adrénaline et l'opothérapie surrénale ne nous ont donné aucun résultat appréciable.

En somme, tout l'organisme : cœur, centres nerveux, tube digestif, émonctoires, est peu ou prou touché ;

à l'insuffisance cardiaque vient s'ajouter l'intoxication par défaut d'épuration urinaire et hépatique et, si le système nerveux ne présente pas toujours des lésions perceptibles, il subit des troubles, des modifications telles que la moindre influence extérieure suffise pour amener un ébranlement, une perturbation fonctionnelle dont la mort est la conséquence. Quant à savoir, en présence des accidents qui constituent le syndrome secondaire malin, quelle part revient à chacun des facteurs : cœur et bulbe, c'est un problème bien difficile à résoudre. Les signes cliniques qui permettraient de les différencier sont trop subtils. Les deux causes paraissent intervenir ensemble et il est impossible de faire la part des deux. Mais la cause unique, le « *primum movens* » de tout, c'est l'hyperintoxication de l'organisme, qu'elle soit due à la toxine seule, ou qu'elle soit la résultante de l'action de la toxine proprement dite et de l'endotoxine des bacilles disséminés.

TRAITEMENT

Comme nous l'avons vu dans l'étude clinique, un observateur attentif peut noter avant l'apparition des accidents graves qui caractérisent le syndrome secondaire malin, quelques signes légers, des prodromes, comme la pâleur de la face, l'anorexie, la prostration.

Dès ce moment, on doit tout mettre en œuvre pour soutenir l'organisme et combattre l'intoxication diphtérique. On pratiquera du sérum à haute dose, du sérum antitoxique et antimicrobien polyvalent si possible, par la voie veineuse et la voie sous-cutanée, de l'adrénaline, de la strychnine, de l'huile camphrée, de l'opothérapie surrénale.

Malheureusement, il faut avouer que la thérapeutique la plus intense est impuissante, la toxine étant déjà fixée sur les éléments cellulaires. Malgré tous les efforts, le foie augmente de volume, le cœur devient défaillant, le vomissement apparaît et la mort survient, inéluctable.

Mais nous croyons fermement qu'il existe un traitement prophylactique de ces accidents secondaires et que certains cas de mort dus aux syndrome secondaire malin sont certainement évitables.

Remontons à l'étiologie, au « primum movens » de l'affection. Elle est due, avons-nous dit avec Marfan, à une hyperintoxication. Dans certains cas, malgré un diagnostic précoce, une sérothérapie intense, la mort survient, due à un bacille de Loeffler à virulence exaltée contre lequel le sérum demeure inactif. Dans d'autres cas, par contre, les plus nombreux, pensons-nous, l'hyperintoxication s'est installée parce que l'on n'a combattu le bacille assez tôt et frappé assez fort. On lui a laissé le temps de sécréter ses toxines, qui diffusent peu à peu dans l'organisme, de gagner le bulbe et les centres par voie nerveuse (Durand), et lorsqu'on instituera la sérothérapie, il sera trop tard, car les éléments cellulaires sont intimement imprégnés.

Pour instituer le traitement prophylactique du syndrome secondaire de la diphtérie, on devra être profondément pénétré des 2 principes suivants :

1^o *Le sérum doit être injecté aussitôt que possible.*

Dès qu'un médecin est appelé à constater une angine suspecte, de simples points blancs pouvant être le point de départ de fausses membranes diphtériques, il devra injecter du sérum, sans même attendre la confirmation bactériologique du diagnostic clinique.

C'est dans ce cas que le vieil adage : « Dans le doute, abstiens-toi » n'est pas de mise. Dans le doute, il faut agir immédiatement. Pendant que l'on hésite, tergiverse, le mal fait des progrès, l'intoxication générale s'étend et lorsqu'on se décide à injecter du sérum, il est souvent trop tard. Ainsi le médecin a perdu la partie qu'il pouvait, qu'il *devait* gagner.

2° *Le sérum doit être injecté à doses suffisantes.*

Tous les arguments des abstentionnistes sont sans valeur. Entre le danger d'accidents sérieux (accidents sériques, anaphylaxie) et le danger fatal, inéluctable, il n'y a pas à hésiter.

On pratiquera des doses d'autant plus fortes et autant de fois qu'il faudra, *si la sérothérapie n'a pu être instituée que tardivement et si l'angine diphthérique est maligne* (cou proconsulaire, fausses membranes confluentes et grisâtres, etc...). Pour gagner du temps, la voie intra-veineuse est préférable. On peut atteindre sans inconvénient les doses de 40 cc. intra-veineux et 100 cc. sous-cutané par jour (le sérum mixte de l'Institut bactériologique de Lyon est plus actif que le sérum antitoxique ordinaire).

Malgré des doses énormes (620 cc. de sérum, Observat. I; 720 cc., observ. II) sous-cutanées et même intra-veineuses, dès l'entrée à l'hôpital (Observat. X), *lorsque la sérothérapie est tardive*, on n'arrive pas à éviter l'éclosion du syndrome secondaire malin.

En somme, la sérothérapie la plus intense et toute thérapeutique sont impuissantes au moment où les accidents du syndrome secondaire éclatent. Seule la sérothérapie précoce et à dose suffisante, dès le début de la phase angineuse, permet, la plupart du temps, d'éviter ces complications fatales.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (inédite)

L... Alain, 7 ans. Entré le 4 février 1919. Sérothérapie le 4^e jour. Décès le 16 février 1919.

L'affection débute le 1^{er} février 1919 par un violent mal de gorge avec céphalée et fièvre. Aucune injection de sérum n'est pratiquée par le médecin appelé le 3 et qui conseille de faire hospitaliser l'enfant.

4 février. — À l'entrée à l'hôpital on pratique immédiatement 100 cc. de sérum anti-diphtérique par la voie sous-cutanée. À l'examen l'enfant a la bouche ouverte, son haleine est fétide et la température est de 40° 5. Les amygdales et la luette sont couvertes de fausses membranes épaisses, jaunâtres. Au nez, à noter un coryza purulent abondant.

5 février. — Le visage qui était très pâle à l'entrée, est plus coloré ce matin. De gros ganglions rétro-maxillaires donnent au cou l'aspect proconsulaire. L'examen des urines révèle un gros disque d'albumine. La culture des exsudats pharyngés est positive et montre des bacilles de Loeffler de toutes dimensions. Pas de streptocoques.

7 février. — On constate une paralysie du voile du palais : la voix est nasonnée et les liquides refluent par le nez. Les réflexes rotuliens sont conservés. Les fausses membranes diminuent.

11 février. — La température est tombée progressivement à 37° 4. L'enfant a reçu en tout 620 cc. de sérum; la gorge est détergée; la convalescence semble en bonne voie.

15 février. — Le petit malade se réveille très abattu. Le pouls est faible, à 140 pulsations à la minute. A l'examen du cœur on perçoit difficilement le choc de la pointe et le rythme cardiaque a une tendance à l'embryocardie. La percussion du foie le montre débordant les fausses côtes de 3 travers de doigt.

Injections d'adrénaline et de strychnine. Dans l'après-midi l'enfant a pâli brusquement et depuis, est resté pâle. Enfin à deux reprises il vomit, à 15 heures et à 17 heures.

16 février. — Décès ce matin, au 15^e jour de la maladie, sans cyanose, sans dyspnée, la mort a été brusque et s'est accompagnée de quelques contractures des membres sans vomissement terminal.

Autopsie. — A l'ouverture, on note un épanchement ascitique et un hydrothorax bilatéral.

Le cœur est augmenté de volume surtout au niveau de l'oreillette droite qui fait une saillie notable. Peu de caillots dans les cavités; dans le ventricule gauche ils ont une consistance presque liquide avec une coloration gelée de groseilles mais ne sont nullement adhérents. Le myocarde est ferme, sa coloration est nette, pas du tout feuille morte.

Reins. Légère teinte asphyxique.

Foie. Gros, ferme, avec léger état gras à la coupe.

Rate. Un peu grosse sans saillies notables.

Surrénales. Pas d'hémorragies.

OBSERVATION II (inédite)

C... Charles, 3 ans. Entré le 7 avril 1919. Sérothérapie le 4^e jour. Mort le 11 avril 1919.

L'enfant a eu une bronchite à 3 mois, la grippe en 1918.

4 Avril 1919. — Début de l'affection par des maux de tête et de gorge. La fièvre est de 39°2. Pas de sérum.

7 Avril. — Entrée à l'hôpital. Température 40°4. On constate une adénopathie bilatérale prononcée, du coryza purulent et à l'examen de la gorge des fausses membranes étendues. Le pouls est à 120, les bruits du cœur sont normaux. Disque

moyen d'albumine dans les urines. La culture est positive et on injecte sous la peau 100 cc. de sérum anti-diphtérique.

8 Avril. — Deux injections de 100 cc. de sérum sont suivies d'un grand frisson durant un quart d'heure.

9 Avril. — Depuis, l'enfant est pâle, abattu; *il présente de petits mouvements convulsifs mais pas de paralysie du voile.*

10 Avril. — L'abattement et la pâleur sont encore plus intenses. Le rythme du cœur est lent à 82 mais sans arythmie. La tension au Pachon est de 12,5/8,5. Le foie n'est pas perçu.

11 Avril. — *Le cœur est franchement arythmique.* Un peu de dyspnée s'installe, les ailes du nez battent, mais l'auscultation thoracique est négative. Dans l'après-midi l'enfant s'est refroidi, il a pâli beaucoup, mais ne vomit pas. Mais des crises convulsives sont survenues, chacune d'elles dure 2 à 3 minutes; il en présente trois en un quart d'heure à cinq minutes d'intervalle et succombe au cours de la dernière crise au 8^e jour de sa maladie.

Autopsie. — Rien à signaler. Le cœur est d'apparence normale, sans caillots dans les cavités.

OBSERVATION III (inédite)

J... Charles, 3 ans. Entré le 5 mai 1919. Sérothérapie le 4^e jour.
Décès le 13 Mai 1919.

2 Mai 1919. — Au soir l'affection débute. Il y a du délire, une toux rauque, de la température élevée; ces symptômes continuant.

5 Mai. — L'enfant entre à l'hôpital. Il reçoit 100 cc. de sérum immédiatement.

6 Mai. — 38° 2. L'haleine a une odeur fétide; une adéno-pathie bilatérale volumineuse, du coryza purulent des fausses membranes abondantes sur les deux amygdales, un disque moyen d'albumine sont notés. Il n'existe pas de paralysie du voile. Le pouls est à 124 et la tension au Pachon est de 11,5/8. Les bruits du cœur ont une tendance à l'embryocardie. L'enfant est grognon et agité.

12 Mai. — Le petit malade a eu des nausées, *puis a vomé* à plusieurs reprises. Il a reçu 600 cc. de sérum.

13 Mai. — *Le syndrome cardiaque est au grand complet.* L'enfant est pâle, blême, agité, se retourne sans cesse, ne demande pas à boire. Le pouls est imperceptible. Au cœur on constate un galop manifeste sans timbre, sourd du bruit surajouté. *Le bord inférieur du foie est nettement perçu à 4 travers de doigt* au-dessous des fausses côtes. De petites crises convulsives apparaissent, le regard devient fixe et l'enfant meurt le 13^e jour de sa maladie.

Autopsie. — On ne trouve pas de fausses membranes au larynx.

Cœur contient de nombreux caillots non adhérents. Le myocarde est d'aspect normal.

Foie gros, congestionné.

Rien à signaler aux autres organes.

OBSERVATION IV (inédite)

J... André, 7 ans. Entré le 14 mai 1919. Sérothérapie le 3^e jour.
Décès le 22 mai 1919.

L'enfant a toujours eu une bonne santé, pas d'affections antérieures. Il y a 9 à 10 jours il a été en contact avec le petit J... Charles faisant l'objet de l'observation précédente.

12 Mai 1919. — La maladie débute par de l'abattement et de la fièvre. Les parents remarquent que le cou est gros.

14 Mai. — Les parents l'amènent à la Charité parce que la limonade qu'il venait de boire a reflué par le nez. A l'entrée on constate une grosse adénopathie, un cou proconsulaire, les narines un peu rouges sans coryza. L'examen de la gorge montre une grosse tuméfaction des amygdales et de la luette entièrement recouvertes de fausses membranes confluentes et denses. L'haleine est fétide. Par contre l'enfant est coloré, nullement abattu, ayant un pouls à 120 bien frappé. La culture étant positive on pratique une injection de 100 cc. de sérum sous la peau.

19 Mai. — Les membranes ont complètement disparu, le malade ayant reçu 600 cc. de sérum sous-cutané et 75 cc. intrarachidien, mais laissent un aspect ulcéreux de la muqueuse avec un enduit blanc puriforme. L'enfant est grognon, agité et présente un peu de Kernig. *Il a vomi* plusieurs fois.

21 Mai. — On remarque de la pâleur, de l'abattement, de

la froideur des extrémités. *Le pouls est F 40* et la tension au Pachon de 11,5/8. Il n'existe pas de bruit de galop. Dans la journée la pâleur s'accroît et les vomissements continuent.

22 Mai. — Décès le 13^e jour de la maladie.

Autopsie. — Rien à signaler.

Aucun caillot adhérent dans les cavités du cœur.

OBSERVATION V (inédite)

D... Joseph, 31 ans. Entré le 13 septembre 1919. Sérothérapie le 6^e jour. Mort le 23 septembre 1919.

Aucun antécédent héréditaire. Typhoïde à 17 ans.

8 Septembre 1919. — L'affection débute par de la douleur et de la gêne à la gorge.

13 Septembre. — Le malade consulte un médecin qui lui fait une injection de 20 cc. de sérum et l'envoie à l'hôpital.

A l'entrée on constate une grosseur énorme du cou qui prolonge la tête jusqu'à la partie supérieure. La tension avant toute intervention (20 cc. de sérum seulement ce matin) donne au Pachon 16-17/8-9. Au thorax, le tissu musculaire est mou, infiltré d'œdème, gardant l'empreinte du doigt. L'examen de la gorge montre de volumineuses fausses membranes jaunâtres, adhérentes, tapissant les amygdales, la luette, remontant sur le voile du palais jusqu'à atteindre la partie osseuse de la voûte palatine. Un léger coryza est à noter.

Malgré ces symptômes locaux, l'état général n'est pas altéré, le malade répond bien aux questions, il n'est pas abattu. On trouve 1 gr. d'albumine dans les urines. Le pouls est régulier à 85.

Au cœur la pointe est dans le quatrième espace sur la ligne mamelonnaire; les bruits sont un peu sourds, mais réguliers.

Rien à signaler aux autres organes.

14 Septembre. — Le malade a déliré cette nuit. L'état général est identique; le pouls est à 90. Les bruits du cœur sont sourds, la révolution cardiaque est un peu plus rapide et moins perceptible que la veille. A la gorge les fausses membranes du voile commencent à se détacher. Elles sont circonscrites par une

zone très nette de congestion. Le malade a reçu hier 100 cc. de sérum anti-diphtérique et 60 cc. de sérum anti-streptococcique et autant aujourd'hui car un frottis avait décelé l'existence du Lœffler et du streptocoque; la culture a confirmé cette association.

15 Septembre. — Pas de délire cette nuit. Le pouls est à 80. Les bruits du cœur sont réguliers et bien frappés. La pointe est perçue dans le quatrième espace, mais un peu en dehors de la ligne mamelonnaire. L'état de la gorge est stationnaire; il existe des transpirations profuses. Les urines sont rares, rouges et contiennent un gros disque d'albumine.

17 Septembre. — Une petite décharge urinaire est survenue; 80 cc. d'urine contenant une grande quantité de phosphates ammoniacaux magnésiens; on trouve 4 gr. d'albumine. Les fausses membranes sont moins épaisses, un peu transparentes: la gorge commence à déterger.

18 Septembre. — Les urines sont rares, boueuses, rouges. Par contre le malade a eu toute la nuit des sueurs profuses. L'état local reste stationnaire. On note une difficulté croissante à avaler, parfois même, reflux nasal et voix nasonnée. Le pouls est mal frappé, irrégulier.

19 Septembre. — L'oligurie persiste (400 cc. d'urine). A l'examen microscopique on trouve des cristaux ammoniacaux magnésiens, mais pas de cylindres. Le malade n'a plus transpiré.

20 Septembre. — La tension au Pachon est de 8,5-9/5. Au cœur les bruits sont sourds, l'arythmie est permanente, affectant parfois un rythme couplé.

Le visage est pâle, jaune paille. Par contre la gorge se déterge rapidement en grands progrès depuis la veille. On perçoit un *gros foie*.

22 Septembre. — La nuit a été mauvaise. Le faces est très pâle, les traits sont tirés, le malade est abattu, prostré. Il existe une *paralysie presque totale du voile*. Au cœur les bruits sont toujours sourds, mais plus réguliers: à peine quelques extra-systoles. Le pouls bat à 72, dichrote. 700 cc. d'urines, troubles, rouges.

23 Septembre. — Le malade *vomit* depuis hier soir. L'état général est très mauvais. La face a une pâleur de cire; on constate une cyanose marquée des lèvres et des extrémités qui sont

froides. Les bruits du cœur sont irréguliers, difficilement entendus, le pouls est imperceptible et la mort survient à 12 heures, le 16^e jour de la maladie.

Autopsie le 24 Septembre. — Le cœur est gros et congestionné. Les coronaires sont très apparentes, partout perméables. Dans le ventricule gauche il existe un caillot blanc, fibrineux adhérent à l'endocarde. Au niveau de la mitrale et au-dessous de l'orifice aortique l'endocarde est dépoli, moins brillant qu'ailleurs. Un peu au-dessous des sigmoïdes on constate deux petites taches laiteuses grosses comme une lentille. Dans l'aorte, surtout autour de l'orifice des coronaires et jusqu'à la partie horizontale de la crosse, on trouve de petites plaques. Dans le ventricule droit, des caillots adhérents, fibrineux, occupent toute la pointe.

Le myocarde de consistance normale pèse 460 gr.

Foie. Très gros, aspect muscade. Poids 2.265 gr.

Rate. Congestionnée, pèse 170 gr.

Reins. Gros et blancs. La substance corticale paraît atrophiée.

OBSERVATION VI (inédite)

C... Joseph, 7 ans. Entré le 13 septembre 1919. Sérothérapie le 9^e jour. Décès le 14 septembre.

Aucune maladie antérieure.

5 Septembre 1919. — L'affection débute par une adénite cervicale sans phénomènes d'angine, notamment sans gêne de la déglutition.

7 Septembre. — Les parents s'aperçoivent que les liquides refluent par le nez. L'enfant continue à jouer et à sortir. L'appétit est bien conservé, la déglutition est à peine gênée par la *paralysie du voile*.

12 Septembre. — Le soir l'enfant est agité et se plaint de douleurs au creux épigastrique.

13 Septembre. — Le petit malade est amené à l'hôpital parce qu'il devient cyanosé et presque comateux. A l'entrée on voit un enfant pâle, la figure un peu bouffie, les lèvres et les extrémités cyaniques présentant un léger œdème des membres

inférieurs et des sueurs froides. Mais la connaissance est complète.

L'examen de la gorge est difficile, le voile se soulevant très mal; on ne peut dire exactement quel côté est paralysé. La voix est nasonnée, les liquides refluent par les deux narines; on ne voit rien sur les amygdales.

Au cœur les bruits sont rapides: le premier, sourd, le deuxième, éclatant. Le pouls est mal perçu par moments, quelques phénomènes d'alternance. On compte 133 pulsations à la minute.

Aux poumons l'auscultation est négative. La respiration est superficielle sans Cheyne-Stokes. Il existe des selles diarrhéiques, très liquides. Les urines sont rares, contenant une quantité énorme d'albumine.

Il est injecté 1/4 milligr. d'adrénaline, 5 cc. d'huile camphrée, 20 cc. de sérum anti-diphthérique intra-veineux et 30 cc. sous-cutanés.

14 Septembre. — On injecte 100 cc. de sérum. L'enfant est très pâle, les téguments sont froids, mais la conscience reste intacte. *Le foie est gros.* L'œdème des membres inférieurs a augmenté.

Le pouls est à 125 et le cœur présente un *rythme fœtal*. L'enfant demande à boire, *vomit* et meurt subitement à 16 h. le 10^e jour de l'affection.

Autopsie pratiquée 36 heures après. La décomposition est déjà très avancée.

Le cœur est mou, pèse 135 gr. Le myocarde a conservé sa couleur normale à la coupe. L'examen microscopique est négatif.

Reins: 85 gr. et 80 gr. La substance corticale est blanche et les pyramides sont congestionnées. Au microscope on constate que l'épithélium des tubes urinifères est très altéré, les cellules sont tuméfiées et il existe des lésions inflammatoires nettes au niveau des glomérules.

Le foie pèse 830 gr. Il est congestionné.

Rate 55 gr., grosse, crie sous le couteau.

Les poumons sont sains.

OBSERVATION VII (inédite)

G... Maurice, 3 ans. Entré le 2 Janvier 1920. Sérothérapie le 10^e jour. Mort le 12 Janvier.

24 Décembre 1919. — L'affection débute par du coryza. Un médecin appelé fait le diagnostic de diphtérie nasale, mais cependant aucun traitement anti-diphtérique n'est institué.

1^{er} Janvier 1920. — L'enfant présente trois accès de suffocation.

2 Janvier. — Une dyspnée intense fait amener le malade à l'hôpital le soir. A l'entrée, à cause d'une cyanose intense on pratique le tubage. Le prélèvement dans le pharynx et les fosses nasales montre de nombreux Loeffler courts, moyens et longs et des cocci. On injecte 80 cc. de sérum.

3 Janvier. — L'enfant a craché son tube ce matin. Devant un nouvel accès de dyspnée on tube de nouveau. L'examen des urines décèle un gros disque d'albumine.

Malgré le tubage le petit malade est très agité et ne dort pas.

5 Janvier. — L'enfant, bien que plus calme, conserve un peu de température. Il accuse une dyspnée intense avec battement des ailes du nez; les lèvres sont cyanotiques; *le pouls est à 150; le foie déborde largement les fausses côtes.* La rate n'est pas perçue et il persiste un gros disque d'albumine dans les urines.

7 Janvier. — L'enfant crache de nouveau son tube. L'état général est très mauvais, le facies très pâle.

8 Janvier. — La dyspnée s'accroît et *l'enfant vomit.* La cyanose est peu accusée, on remarque seulement de l'abattement et de la prostration. Ni nouvel accès dyspnéique, ni épistaxis. Le pouls est perçu aux environs de 140 avec un rythme couplé. Le foie est toujours gros.

9 Janvier. — On pratique un abcès de fixation et une injection d'électrargol.

10 Janvier. — Les gencives sont violacées, les lèvres fuligineuses, la langue recouverte d'un enduit ocre. Il n'existe ni toux, ni expectoration. Le pouls est toujours très rapide (148). On note une constipation opiniâtre. L'abcès de fixation

n'a pas pris. Depuis hier ont apparu quelques secousses convulsives dans les membres.

12 Janvier. — Le décès survient dans un état de prostration de plus en plus marqué, le 19^e jour de la maladie. En somme on a assisté à l'évolution d'une diphtérie grave après une courte période d'accalmie relative (troisième au cinquième jour). L'état a rapidement empiré et le malade est mort après avoir présenté un syndrome secondaire de diphtérie maligne.

Autopsie. — Le foie est très gros, congestionné. La rate est normale.

Aucun épanchement pleural ni péricardique.

Le cerveau est très œdématié sur toute sa surface; on ne note rien d'anormal aux coupes.

L'examen histologique des fragments d'organes ne décèle aucune lésion.

OBSERVATION VIII

(présentée par MM. MOURIQUAND et MARTINE
à la Société médicale des hôpitaux, le 12 Avril 1921)

P... Marie, 6 ans. Entrée le 6 février 1921. Sérothérapie le 4^e jour. Décès le 15 février 1921.

Cette fillette ne possède aucun antécédent héréditaire. Ses parents sont bien portants. Elle a eu la rougeole à 3 ans.

2 Février 1921. — L'affection débute par un mal de gorge.

6 Février. — Entrée à l'hôpital, aucun soin antérieur n'a été donné. A l'examen on constate que les amygdales, les piliers et le voile membraneux sont tapissés d'énormes fausses membranes confluentes, mais n'offrant pas l'aspect grisâtre, ni hémorragique.

L'adénopathie cervicale est très accentuée.

On ne note ni coryza, ni signes d'envahissement laryngé. Les urines contiennent un disque moyen d'albumine. L'examen bactériologique et la culture confirment le diagnostic clinique de diphtérie.

10 Février. — La petite malade a reçu en 4 jours 150 cc. de sérum intra-musculaire et sous-cutané; bientôt sous l'influence de ce traitement la gorge se déterge, la température

tombe; *bref tout fait prévoir une convalescence imminente.*

13 Février. — Mais brusquement, 7 jours après l'entrée la situation s'aggrave rapidement. L'enfant offre une teinte pâle et plombée de la face, reste immobile dans son lit, profondément asthénisée; mais elle ne se plaint d'aucune sensation anormale.

Bientôt elle se met à vomir tout ce qu'on essaye de lui faire ingérer; on constate une hypertrophie énorme du foie, la limite supérieure de la matité remontant jusqu'au cinquième espace, le bord inférieur de l'organe étant perçu sur une ligne allant de l'ombilic à l'épine iliaque antéro-supérieure.

On ne note pas de paralysie du voile.

La pointe du cœur est nettement déviée en dehors du mamelon, les bruits réguliers sont remarquablement ralentis au point de tomber à 40, et l'on perçoit un rythme à 3 temps des plus nets. La palpation de la radiale rend compte de l'hypotension artérielle évidente (elle n'a pas été évaluée au sphgmomanomètre).

Nous n'avons pu suivre l'évolution ultérieure de ce cas, les parents ayant emmené l'enfant malgré nos conseils. Nous avons appris sa mort le 15 février 1921, à 3 jours de là, c'est-à-dire au 15^e jour de sa maladie.

OBSERVATION IX

(présentée le 12 Avril 1921, par MM. MOURIQUAND et MARTINE
à la Société médicale des hôpitaux)

D... Georges, 8 ans. Entré le 26 février 1921. Sérothérapie le 4^e jour. Mort le 4 mars.

Cet enfant n'a aucun antécédent héréditaire ni personnel.

23 Février 1921. — Il va encore à l'école. Dans la nuit du 23 au 24 il présente une gêne de la respiration et de la dyspnée.

26 Février. — Le médecin appelé, l'envoie à l'hôpital sans avoir institué de traitement. A l'entrée on note au pharynx d'énormes fausses membranes sales, grisâtres, épaisses et con-

fluentes, s'accompagnant d'une adénopathie cervicale de moyenne intensité, sans coryza, ni laryngite.

L'examen direct et la culture montrent la présence du Loeffler.

2 Mars. — Le malade a reçu en 4 jours 190 cc. de sérum anti-diphtérique intra-musculaire et sous-cutané. Très rapidement, au 5^e jour de son entrée, malgré une amélioration manifeste au point de vue local et la disparition presque complète des fausses membranes, l'état de l'enfant nous inspire de vives inquiétudes : teint plombé, asthénie et symptômes qui, rapprochés de la notion étiologique, évoquent devant nos yeux le spectre du symptôme secondaire de la diphtérie maligne.

Nos craintes se confirment rapidement : *le pouls s'élève à 150, devient irrégulier et misérable; on note une hypertrophie hépatique évidente, l'organe dépassant le rebord costal de quatre travers de doigt; enfin le vomissement fit son apparition; l'albuminurie fut notée seulement 2 jours avant l'issue fatale.*

On ne constate aucune paralysie du voile.

Malgré une thérapeutique énergique, spécialement dirigée contre la défaillance cardiaque (huile camphrée, strychnine, adrénaline) l'enfant succombe dans le collapsus le 4 mars 1921, c'est-à-dire au 9^e jour de son angine diphtérique.

Autopsie. — Rien d'évident aux poumons.

Piqueté hémorragique sous le feuillet viscéral du péricarde. *Le cœur* n'est pas manifestement gros, les cavités non dilatées; il n'y a pas de lésions d'endocardite valvulaire ou apexienne, pas de thrombose intra-cardiaque. Le tissu myocardique est d'une consistance ferme, sa teinte légèrement décolorée, sans présenter cependant la teinte feuille morte.

Le foie est gros, pesant 1200 gr., d'une coloration brunâtre à la coupe, mais n'offrant nullement l'aspect muscade du foie cardiaque.

Les reins ont une substance corticale d'une pâleur anormale, mais ni atrophie, ni hypertrophie.

Les surrénales ne présentent pas de lésions appréciables à l'œil nu.

Rate normale.

En somme, macroscopiquement, tout au moins, les lésions

ne correspondent pas à l'intensité et à la netteté du syndrome clinique.

Examen histologique pratiqué par M. le Docteur GARDÈRE, médecin des hôpitaux. — Au *myocarde* on trouve des lésions de myocardite aiguë se traduisant par un léger œdème dissociant les fibres musculaires, une infiltration leucocytaire très discrète soit dans certains espaces conjonctifs, soit entre certains îlots de fibres et surtout par des altérations parenchymateuses; état d'hyperplasme, disparition de la striation sur quelques fibres; peu d'augmentation nette du volume des noyaux.

Au *rein* on ne constate pas de néphrite aiguë. Il y a seulement de la dilatation des vaisseaux; l'épithélium est mal coloré, d'aspect granuleux (altération cadavérique?)

Au *foie*. Légère infiltration des espaces portes par des cellules lymphocytaires; le parenchyme est mal coloré, les cellules ont un aspect granuleux (altération cadavérique?)

Aux *surrénales* pas de lésions caractéristiques. En particulier pas d'hémorragies.

Cultures des centres nerveux (pratiquées par le Docteur DURAND, chef du service des sérums à l'Institut bactériologique). Nerf olfactif, nerfs bulbaires et bulbe contiennent du Loeffler.

Le chiasma, les nerfs optiques, les autres nerfs craniens, la protubérance et les hémisphères donnent une culture négative.

OBSERVATION X (inédite)

M... Denise, 7 ans 1/2. Entrée le 18 Avril 1921. Sérothérapie le 4^e jour. Décès le 28 Avril.

L'enfant ne possède aucun antécédent héréditaire. Elle a eu la coqueluche à 4 ans, la rougeole il y a 1 mois 1/2. Sinon, très bonne santé antérieure.

15 Avril 1921. — Elle accuse un violent frisson avec de la céphalée et de l'inappétance.

16 Avril. — Elle a mal à la gorge. Le 17, les parents s'aperçoivent que le cou est un peu gros. Un médecin consulté diagnostique une angine et conseille l'hospitalisation.

18 Avril. — A l'entrée on trouve une fillette très agitée, se laissant très difficilement examiner. L'inspection du pharynx révèle toutefois la présence de fausses membranes très épaisses au niveau du pilier antérieur et de l'amygdale gauche, de quelques éléments pseudo-membraneux au niveau de la luette.

Il existe une grosse adénopathie cervicale bilatérale, surtout à gauche, une température à 37° 8, un disque moyen d'albumine dans les urines, un coryza bilatéral très marqué. Rien de particulier à noter au cœur et aux poumons.

La culture donne des Loeffler moyens et longs, quelques cocci, pas de streptocoques. On injecte 20 cc. de sérum intra-veineux et 35 cc. sous-cutané.

24 Avril. — L'enfant a reçu en 6 jours, 60 cc. de sérum intra-veineux et 140 cc. sous-cutanés. Sous l'influence de ce traitement la gorge se déterge, les fausses membranes disparaissent. L'enfant dort bien, il joue, la convalescence apparaît. Les urines conservent des traces d'albumine.

26 Avril. — La gorge est détergée; la température à 37°, La petite malade est souriante, mange et boit. Tout fait prévoir une guérison proche.

27 Avril. — L'enfant a passé une bonne nuit.

Soudain ce matin elle a pâli et a vomé. La température monte à 39° 3; la fillette a une pâleur de cire, elle est abattue, délaisse ses jouets, ne demande ni à boire ni à manger et cet abattement prononcé fait contraste avec sa turbulence de la veille.

Le pouls est faible, dépressible, irrégulier, à 100 environ. La tension maxima au Pachon est de 8 1/2. A l'auscultation du cœur on entend un bruit de galop très net, avec quelques extra-systoles.

Le foie a considérablement augmenté et on délimite son bord inférieur à quatre travers de doigt du rebord costal.

Cet après-midi, à 17 heures, on revoit l'enfant. Elle vient de vomir à nouveau. Elle est de plus en plus pâle, prostrée, complètement indifférente à ce qui se passe autour d'elle. La conscience est bien conservée et la malade répond bien aux questions; on constate alors que la voix est nettement nasonnée, tandis que le matin elle était encore normale.

Le pouls est misérable, irrégulier, incomptable. La tension

systolique au Pachon est de 7 1/2. Le bruit de galop continue, très net. On injecte successivement 50 cc. de sérum, de l'huile camphrée, de la strychnine et de l'adrénaline. On pratique des enveloppements chauds pour réchauffer les extrémités qui sont glacées et cyanosées.

Les vomissements continuent.

28 Avril. — L'enfant est restée prostrée toute la nuit. Elle a succombé ce matin à 3 heures; au 13^e jour de sa maladie, avec une sensation d'angoisse précordiale en disant « mon cœur me fait mal ». En somme, après une espèce d'intervalle libre trompeur, le drame s'est déroulé avec une rapidité effrayante et l'enfant est morte en moins de 24 heures du syndrome secondaire malin.

Autopsie le 29 Avril, (le cadavre a été entouré de glace pour éviter dans la mesure du possible les altérations cadavériques).

A l'ouverture on constate la présence d'un litre environ de liquide ascitique. Pas d'hydrothorax.

Les poumons pesant 200 gr. chacun, sont congestionnés.

Le foie pèse 1025 gr., il est un peu gras à la coupe.

Les deux reins pèsent 200 gr., ils sont cyanotiques.

La rate est grosse, pèse 120 gr.

Le cœur pèse 160 gr; le myocarde est ferme, de couleur normale; pas de caillots adhérents dans les cavités.

Le cerveau pèse 1200 gr., sans le cervelet.

Les surrénales sont normales, macroscopiquement tout au moins.

En résumé, lésions presque insignifiantes.

Cultures des centres nerveux (prélevées aseptiquement et pratiquées par le Docteur DURAND) :

Présence du Loeffler dans le bulbe et la protubérance.

Cultures négatives dans les autres centres.

L'examen histologique n'a pu être pratiqué.

CONCLUSIONS

I. — Il existe des angines diphtériques, le plus souvent malignes, présentant, après la sérothérapie, une amélioration manifeste, une ébauche de convalescence et qui, très rapidement, alors que l'on croit la guérison proche, amènent une issue fatale. La mort est toujours précédée d'une série de symptômes que Marfan a appelés « syndrome secondaire de la diphtérie maligne », symptômes que beaucoup de médecins connaissent généralement mal.

Nous relevons, sur 729 cas de diphtérie, 10 observations de syndrome de Marfan, assez nettement superposables :

Après une sérothérapie généralement tardive, la phase angineuse étant terminée, la gorge étant détergée, on voit apparaître, après un calme trompeur, de la pâleur de la face, de la prostration, puis vers le 10^e jour des signes de défaillance cardiaque, de l'hypertrophie du foie et enfin, vers le 12^e jour, des vomissements, permettant de prédire la mort à brève échéance.

II. — La prophylaxie de ces accidents si redoutables consistera à traiter les angines diphtériques d'une façon

d'autant plus intense (sérum intra-veineux, antitoxique et antimicrobien) qu'elles seront plus graves et que la sérothérapie aura été instituée plus tardivement.

III. — Lorsque la triade symptomatique : défaillance cardiaque, hypertrophie du foie et enfin vomissement apparaît, il est trop tard, la thérapeutique la plus énergique demeure impuissante, le malade meurt à brève échéance.

IV. — Quant à la pathogénie, elle serait conditionnée, d'après Marfan, par l'hyperintoxication de l'organisme et, d'après des travaux récents, à cette hyperintoxication viendrait s'ajouter l'action directe de l'endotoxine du bacille qui s'est disséminé dans tout le corps et en particulier dans les centres nerveux.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
MOURIQUAND

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 11 juin 1921.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- AVIRAGNET et BLECHMAN. — *Arch. de Méd. des enfants*, mai 1912.
— *Journal méd. français* 1920, p. 18.
- BABONNEIX. — Recherches sur les paralysies diphtériques. (*Thèse* Paris 1903.)
- BOUTIN. — Des vomissements dans la diphtérie. (*Thèse*, Paris 1903.)
- BOURCARD. — Paralysies diphtériques très précoces. (*Thèse*, Lyon 1920.)
- BUTRUILLÉ. — La mort subite et la convalescence de la diphtérie. (*Thèse*, Lille 1906.)
- CADET DE GASSICOURT. — Traité clinique des maladies de l'enfance. (T. III, 1884.)
- CASSES. — Considérations sur les formes malignes de la diphtérie. (*Thèse*, Paris 1910.)
- DEBOVE. — Traité de clinique, 1905.
- DUCLAUD. — Complications emboliques dans la thrombose cardiaque dans la diphtérie. (*Thèse*, Bordeaux 1905.)
- DURAND (Paul). — *Journal de Médecine de Lyon*, 20 septembre 1920, p. 509. (*Thèse*, Lyon 1921.)
- GALLARVADIN. — La tension artérielle en clinique, 1920.
- GIRARD (Joseph). — Le cœur dans la diphtérie. (*Thèse*, Paris 1902.)
- GIRARD (Pierre). — Le foie diphtérique. (*Thèse*, Paris 1902.)

- GRANCHER. — *In Traité de Médec.* BROUARDEL, T. IX.
- HUTINEL. — Les maladies des enfants. T. I.
- LE GAMBIER. — La mort dans la diphtérie. (*Thèse*, Paris 1904.)
- LYONNET. — *Lyon Médical*, 1891.
- MARFAN. — Leçons cliniques sur la diphtérie, 1905.
- MOURIQUAND et MARTINE. — Syndrome secondaire malin de la diphtérie. (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon*. Avril 1921.)
- MOURIQUAND, COLRAT et MORÉNAS. — Le traitement « d'attaque » des diphtéries graves. (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon*; 16 novembre 1920).
- POTY. — De la présence du bac de Loeffler dans les organes des diphtériques. (*Thèse*, Lyon 1920.)
- RENDU. — *Lyon médical*. Janvier 1913.
- SEVESTRE et MARTIN. — Traité des maladies de l'enfance. T. I.
- TROUSSEAU. — La diphtérie. (*Cliniques de l'Hôtel-Dieu*.)
- VERDOUX. — Angine diphtérique maligne. (*Thèse*, Paris 1912.)
- WEIL (Edmond). — Précis de Médecine infantile, 1911.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	7
Historique	9
Etude clinique.....	13
Etiologie.....	31
Pathogénie et anatomie pathologique.....	35
Traitement.....	47
Observations	51
Conclusions	67
Bibliographie	69

LYON
IMPRIMERIE EXPRESS
- RUE DE LA CHARITÉ -
— 46 —

